Die Wirkung des Chlorcalciums bei Fluornatriumvergiftung

nebst Versuchen über seine Wirkung bei Morphin- und Chloralhydratvergiftung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Adolf Schlick.

München 1911.

Kgl. Hof-Buchdruckerei Kastner & Callwey.

Die Wirkung des Chlorcalciums bei Fluornatriumvergiftung

nebst Versuchen über seine Wirkung bei Morphin- und Chloralhydratvergiftung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

ACAD. LUDWIG-MAX. BIBL.

vorgelegt von

Adolf Schlick.

München 1911.

Kgl. Hof-Buchdruckerei Kastner & Callwey.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Herr Professor Dr. v. Tappeiner.

Meiner Mutter.

Das Fluornatrium beeinflusst bekanntlich eine Reihe von Organen, z. B. die Skelettmuskulatur und den Herzmuskel in typischer Weise. An der Skelettmuskulatur treten regelmässig fibrilläre Zuckungen auf, am Herzmuskel zeigt sich eine Herabsetzung der Kontraktionsfähigkeit, die bei tödlichem Ausgang in diastolischem Stillstand endet.[1])

Analoge Wirkung treffen wir auch bei der Oxalsäure.[2]) Für diese hat F. Januschke[3]) den Nachweis erbracht, dass sie als kalkentziehende Substanz wirkt.[3])

Nachdem schon R. Koch angegeben hatte, dass er den durch Natriumoxalat herbeigeführten Herzstillstand durch Ausspülen mit frischem Kaninchenserum wieder hat aufheben können, weist Januschke darauf hin, dass diese wiederbelebende Wirkung auf den Calciumgehalt des frischen Kaninchenserums beruhen müsse. W. E. Dixon[4]) konnte durch Kalkzufuhr das durch Natriumoxalat stillgestellte Frosch- und Säugetierherz wieder zum Schlagen bringen und zeigte, dass Schimmelpilze, die kein Ca enthalten, durch Oxalate nicht geschädigt werden können.

Nach den Versuchen Januschkes unterliegt es nun wohl kaum einem Zweifel,

dass es nicht die Entfernung der Oxalsäure aus der geschädigten Zelle, sondern die Zuführung von Ca oder Str (das für ersteres als physiologisch gleichwertig eintreten kann) ist, die durch Ersatz des verlorenen Zellbestandteiles, des Ca, die normale Funktion der Zelle wieder ermöglicht. Denn er konnte mit Bariumchlorid, das als Fällungs- oder Bindungsmittel der Oxalsäure wirken sollte, den durch Oxalsäure hervorgerufenen Herzstillstand nicht aufheben; die Giftigkeit des Bariumchlorids wäre dabei durch Bildung des nicht dissoziierten Oxalats ausgeschaltet.

Für die Oxalsäure hat auch schon Hume[5]) die Giftwirkung auf ihre grosse Verwandtschaft zum Kalke, besonders dem phosphorsauren Kalk des Organismus zurückgeführt. Kunkel[8]) steht nicht an, im Hinblick auf die Universalität der Wirkung des Fluornatriums diese Hypothese auch auf das Fluornatrium zu übertragen und auch für diese Vergiftung Calciumchlorid als das gegebene Gegengift anzusehen.

Den experimentellen Nachweis dieser von Kunkel ausgesprochenen Vermutung zu erbringen, war die mir von Professor v. Tappeiner gestellte Aufgabe. Ist diese Annahme richtig, so ist das Fluornatrium in die Gruppe der kalkbindenden Substanzen einzureihen, in welche nach Friedental auch die fettsauren Alkalien gehören.

Es sei noch bemerkt, dass wir gelegentlich einiger Vorversuche die Ergebnisse Janusch-

kes, soweit sie sich auf die Versuche am lebenden Tier beziehen, vollauf bestätigt finden konnten.

Versuche an Fröschen.

Bevor wir zu unseren eigenen Versuchen übergehen, möchten wir noch vorausschicken, dass sich die von v. Tappeiner angegebene Dosis letalis des Fluornatriums [0,03—0,04 g für einen Frosch von 30—40 g (Esculenta im Sommer)] für die verwendeten Winterfrösche als zu hoch herausstellte. Ein Drittel dieser Dosis wirkte stets tödlich.

Bei all den folgenden Versuchen wurde das Fluornatrium in $^1/_2$ n-Lösung (= 2,1%) angewandt.

Die Injektion der Fluornatriumlösung erfolgte immer in einen Rückenlymphsack.

Eine isotonische Lösung zu verwenden, scheiterte daran, dass dadurch die einverleibte Flüssigkeitsmenge eine zu grosse geworden wäre.

Für die Injektion des Chlorcalciums wurde ein anderer Lymphsack gewählt, da von der intravenösen Verabreichung zufolge einiger Vorversuche, bei denen sich die grosse Giftigkeit des Chlorcalciums für den Herzmuskel erwies, Abstand genommen werden musste.

Injektion des $CaCl_2$ nach ausgebildeter FNa-Vergiftung.

In diesen Versuchen wurde stets das Auftreten der fibrillären Zuckungen, das krampf-

hafte Ausstrecken der hinteren Extremitäten und Spreizen der Zehen, die herabgesetzte Reflexerregbarkeit und das Ertragen der Rückenlage, als Zeichen des Ergriffenseins des Sensoriums, abgewartet, ehe die Gegendosis $CaCl_2$ in den Halslymphsack verabreicht wurde. Die Zeit bis zum Eintreten dieser Erscheinungen belief sich auf 3—4 Stunden.

Gab man nun die entsprechende Dosis $CaCl_2$, so war die Wirkung in wenigen Minuten augenscheinlich:

Die Starre der hinteren Extremitäten löste sich; das Tier erhob sich selbständig aus der Rückenlage. Die fibrillären Zuckungen liessen sichtlich nach und verschwanden binnen $^1/_2$—$^1/_4$ Stunde soweit, dass sie nur nach Bewegungen auftraten. In einem Falle begannen sie nach 2 Stunden wieder, um nach nochmaliger $CaCl_2$-Injektion rasch zu verschwinden.

Versuch. (1. XII. 09. 2.)

10^{55} Esculenta von 60 g erhält die tödliche Dosis F Na (0,015 g = 0,7 ccm $^1/_2$ n F Na) in den linken Rückenlymphsack.

12^{15} Noch keine Vergiftungserscheinungen.

2^{45} Die hinteren Extremitäten sind ausgestreckt. An der ganzen Skelettmuskulatur fibrilläre Zuckungen. Rückenlage wird ertragen. Auf Kneifen noch lebhafte Reaktion.

3^{00} Injektion von 0,7 ccm $^1/_2$ n $CaCl_2$ in den Hals-Lymphsack.

3^{05} Rückenlage wird nicht mehr ertragen. Die fibrillären Zuckungen haben sichtlich nachgelassen.

3^{50} Nach Bewegungen keine fibrillären Zuckungen mehr.

5⁵⁰ Ohne jede Besonderheit.
6⁵⁰ Verhält sich wie ein normales Tier.
2. XII. 10 Uhr. Das Tier ist am Leben.

Die Aufhebung der Flurnatriumvergiftung gelang aber nicht mehr, wenn mit der Injektion des $CaCl_2$ gewartet wurde, bis Atemstillstand und völlige Reflexlosigkeit eingetreten war. Wenn auch das Herz hiebei noch schlug, so wird eine weitgehende Schädigung desselben durch das FNa schon bestanden haben, so dass das $CaCl_2$ keine Entgiftung, sondern infolge seiner spezifischen Herzwirkung, auch in den Lymphsack verabreicht, einen Herzstillstand herbeiführte.

Gleichzeitige Injektion des FNa und $CaCl_2$ in verschiedene Lymphsäcke.

Durch gleichzeitige Injektion der dreifach letalen Dosis FNa und der entsprechenden $CaCl_2$-Gabe konnten die Symptome der Fluornatriumvergiftung nicht unterdrückt werden. Es traten fibrilläre Zuckungen, besonders am Oberschenkel auf. In den oberen Extremitäten bildete sich Steifigkeit aus. Nach 20 Minuten stand die Atmung still. Die Fensterung ergab systolischen Herzstillstand. Da die gleiche Dosis FNa allein erst binnen 1 Stunde den Atemstillstand herbeiführte, kann von einer Entgiftung durch $CaCl_2$ in diesen Versuchen keine Rede sein. Vielmehr müssen sich FNa und $CaCl_2$ in ihrer Giftwirkung summiert haben.

Ging man in der gleichen Weise, doch nur mit $^3/_4$ der letalen Dosis vor, so zeigte sich stets ein verspätetes Auftreten der fibrillären Zuckungen und der anderen Vergiftungserscheinungen gegenüber einer reinen Fluornatriumvergiftung mit derselben Dosis. Ferner hatten sich die Vergiftungserscheinungen im ersten Falle bedeutend rascher zurückgebildet wie bei einfacher Fluornatriumvergiftung.

Verwendung von Strontiumchlorid an Stelle von Calciumchlorid.

Nach Angaben Ringers[3]) kann das $SrCl_2$ das $CaCl_2$ bei physiologischen Prozessen ersetzen, z. B. in der Ringerschen Flüssigkeit. Damit stimmen auch die Ergebnisse der Versuche von Januschke überein, in denen er bei Oxalsäurevergiftung $SrCl_2$ an Stelle von $CaCl_2$ zur Entgiftung verwenden konnte.

Aus unseren Versuchen ergab sich, dass man sogar bis zum Eintreten völliger Reflexlosigkeit nach FNa-Gabe warten kann und dennoch mit $SrCl_2$ eine Entgiftung erzielt, was mit $CaCl_2$ nicht mehr möglich war. Dabei wurde ebenfalls mit einer $^1/_2$ n $SrCl_2$-Lösung in der dem verabreichten FNa entsprechenden Menge vorgegangen.

Die Erholung trat in kurzer Zeit ein. Hebung der Herzaktion und Atmung, selbständiges Aufrichten aus Rückenlage, Schwächerwerden der fibrillären Zuckungen folgten rasch

aufeinander. Nach einer Stunde machten die Frösche einen normalen Eindruck.

Es hatte so den Anschein, als ob das Strontiumchlorid dem Chlorcalcium in der entgiftenden Wirkung überlegen sei. Eine Erklärung dafür könnten Versuche Binets[7]) abgeben, durch die festgestellt wurde, dass die Giftigkeit des Strontiums um das dreifache geringer als die des Calciums ist. Der Wegfall der Giftwirkung des Chlorcalciums bei der Anwendung von Strontiumchlorid würde somit die Möglichkeit der Entgiftung in den Fällen erklären, in denen sie durch Calciumchlorid nicht mehr bewirkt wurde.

Versuche (3. XII. 09. 2.)

10^{15} Esculenta von 48 g erhielt eine letale Dosis (0,012 g = 0,57 ccm $^1/_3$ n) F Na in den linken Rückenlymphsack.

12^{15} Kornealreflex träge.

12^{45} Noch schwache Abwehrbewegungen bei Kneifen. Ertragen der Rückenlage.

2^{00} Kornealreflex erloschen. Völlige Reflexlosigkeit. Leichte fibrilläre Zuckungen am ganzen Tier. Atmung aufgehoben.

2^{15} Die Herzaktion ist äusserlich nicht mehr sichtbar. Injektion von 0,57 ccm $^1/_3$ n $SrCl_2$ in den Hals-Lymphsack.

2^{30} Die Herzpulsation ist wieder gut zu sehen. Das Tier erhebt sich selbst aus der Rückenlage und erholt sich rasch.

4. XII. 10 Uhr. Der Frosch ist am Leben.

Versuche am ausgeschnittenen Muskel und am Nervenmuskelpräparat

verliefen negativ im Gegensatz zu obigen positiven Resultaten am Frosche mit erhaltener Zirkulation.

Wurde der ausgeschnittene Gastrognemius in eine Lösung gebracht, die 0,4 g FNa und 0,18 NaCl pro 100 ccm enthielt — also einem prozentualen Salzgehalt von 0,58% hatte, entsprechend dem Salzgehalt der früher verwerteten physiologischen Kochsalzlösung — so zog er sich bald ein wenig zusammen und nach kurzer Zeit traten lebhafte fibrilläre Zuckungen auf. Nach 1/4 Stunde war der Muskel ganz zusammengeschrumpft und seine elektrische Erregbarkeit von R. A. 25 auf R. A. 7 gesunken. Brachte man nun den Muskel in eine dem Fluornatriumgehalt entsprechende isomolekulare Lösung von $CaCl_2$ (= 0,5%), die durch Zusatz von NaCl ebenfalls auf einen Salzgehalt von 0,58% gebracht war, so sank die Erregbarkeit doch immer weiter und war bald ganz erloschen. Dabei hatte sich der Muskel noch mehr zusammengezogen und hatte eine weissliche Farbe angenommen, die vielleicht mit der Bildung von Fluorcalcium zusammenhängen könnte. Auch in $CaCl_2$ Lösung allein sank die Erregbarkeit des Muskels bald. Die weissliche Verfärbung trat im Gegensatz zu den mit Fluornatrium und Calicumchlorid behandelten Muskeln nicht auf. Genauere Untersuchungen wurden nicht gemacht.

Wie der Muskel wurde auch der Nerv geprüft. Das zentrale Ende des freipräparierten und ausgeschnittenen Ischiadicus wurde in 1/10 n FNa-Lösung eingetaucht. Der nicht eintauchende Teil des Nerven lag zwischen Wattebäuschchen, die mit physiologischer Kochsalzlösung getränkt waren. Die angewandte Fluornatriumlösung war durch Kochsalzzusatz auf eine Salzkonzentration von 0,58% gebracht. Für die Chlorcalciumlösung wurde nach einigen Versuchen die Konzentration von 1/20 n gewählt [ebenfalls mit einem derartigen Kochsalzzusatz, dass die Lösung einem Salzgehalt von 0,58% entsprach], weil 1/10 n-Lösung als solche den Nerv zu stark schädigte. Das Nervenmuskelpräparat stand in feuchter Kammer.

Wurde nach Herabsetzung der Erregbarkeit des Nerven durch Fluornatrium in der angegebenen Weise derselbe in die Chlorcalciumlösung getaucht und von Zeit zu Zeit geprüft auf seine Erregbarkeit, so zeigte sich nie eine erneute Steigerung derselben. Der mit Kochsalzwatte-

bausch geschützte Nerventeil erwies sich während des ganzen Versuches mit geringen Schwankungen als normal erregbar.

Versuche an Kaninchen.

Nach einer Mitteilung von Friedental[6]) sollten etwa 4 ccm einer $^1/_4$ n kalkbindenden Lösung (Fluornatrium, oxalsaurem Natrium oder ölsaurem Natrium) tödliche Wirkung beim Kaninchen hervorrufen, wenn 1 ccm in 1 Minute in die Jugularis einflösse. Dies kann nach unseren Versuchen für das Fluornatrium nicht bestätigt werden. Wenigstens zeigte sich $^1/_2$ Stunde nach Schluss des Einlaufs nichts als eine geringe Steigerung der Pulsfrequenz und des Blutdruckes und eine unbedeutende Verringerung der Atemfrequenz. Darum musste zu einer höheren Dosis gegriffen werden, und zwar wurde die von v. Tappeiner angegebene verwendet, die nach zahlreichen Versuchen binnen 1—2 Stunden tödlich wirkt. Sie beträgt ca. 0,077 g FNa pro Kilogramm Körpergewicht bei intravenöser Einverleibung (0,077 g FNa = 3,7 ccm einer $^1/_2$ n FNa-Lösung).

Als zu klein hat sich selbst diese Dosis für Tiere geringen Gewichts (etwa unter 2000 g) erwiesen.

Das Fluornatrium wurde in $^1/_2$ n-Lösung (2,1%) ebenso wie das Chlorcalcium (2,78%) verwendet. Die Einlaufszeiten eines Kubikcentimeters Fluornatrium schwankten zwischen $^3/_4$—$1^3/_4$ Minuten. Die Versuchsanordnung war folgende: In die Vena jugularis

wurde eine Kanüle eingebunden, die mit einer entsprechend hochgestellten Bürette verbunden war, aus der die betreffenden Lösungen einflossen. Die Carotis wurde mit dem Manometer verbunden. Ferner wurde tracheotomiert und die Atmung mittels Mareyscher Trommel unter Zwischenschaltung eines Rezipienten registriert.

Die Vergiftungserscheinungen nach Fluornatriumdarreichung traten in der von v. Tappeiner geschilderten Form auf, die als deutlichstes und fast regelmässig zuerst auftretendes Zeichen die Lähmung des vasomotorischen Zentrums aufwiesen. Dazu kommt eine Beschleunigung und Vertiefung der Atmung mit nachfolgender Lähmung. Das Cheyne-Stokesche Atemphänomen wurde häufig beobachtet. Die fibrillären Zuckungen der Skelettmuskulatur stellten sich immer, allgemeine Krämpfe nicht regelmässig ein.

Als Zeitpunkt der $CaCl_2$-Injektion wurde entweder der Eintritt der Atmungslähmung gewählt oder, in der Mehrzahl der Fälle, die Lähmung des Gefässzentrums abgewartet. Meist wurde jedoch nach Eintritt ungenügender Atmung künstliche Respiration eingeleitet, um auch noch das starke Absinken des Blutdrucks abzuwarten.

Versuch 1.

Kaninchen, 3000 g, erhielt 10,3 ccm $^1/_2$ n FNa = 0,22 g.
(Siehe Kurve I.)

31. I. 10.

Zeit	Atmungs-frequenz	Atmungs-grösse in mm	Puls in 1 Minute	Druck in mm Hg	
3^{44}	96	8,5	198	95	
3^{45}	102	9	192	91	Beginn des Einlaufes von 10,3 ccm $^1/_2$ n FNa-Lösung = 0,216 g FNa.
3^{48}	90	16	186	92	
3^{50}	84	13	186	79	
				49	
				39	Schluss desselben.
3^{53}	84	9	180	33	
3^{56}	66	—	144	45	
3^{59}	48	6	132	37	
4^{06}	48	6	180		Beginn der künstlichen Respiration.
4^{12}	—	—	192		Abbrechen der künstlichen Respiration;
$4^{12/20''}$	36	3–5	192	49	Beginn des Einlaufs von 10,2 ccm $^1/_2$ n $CaCl_2$ = 0,278 g $CaCl_2$ bei nicht
$4^{12\ 30'}$	42	—	192	59	registrierbarer Atmung.
$4^{12/40''}$	36	—	180	63	
$4^{12/50''}$	48	—	198	53	
4^{13}	66	20–25	210	67	
4^{15}	108	—	216	79	
4^{17}	84	—	192	49	
4^{19}	102	15	198	61	Schluss des $CaCl_2$ Einlaufes.
4^{29}	96	15	210	71	Konvulsionen.
4^{47}	72	18	228	81	
4^{50}	96	26	270	120	
$4^{50\ 30'}$	108	26	270	100	
5^{00}	90	23	252	103	
5^{06}	96	20	258	105	
5^{25}	84	17	240	91	
5^{48}	96	17	240	95	
6^{03}	90	16	240	90	
6^{15}	78	16	228	91	

Aus dem Versuch ersieht man, dass nach Einlauf von 10,3 ccm $^1/_2$ n Fluornatriumlösung nach ca. 20 Minuten die Atmung an Frequenz von 96 auf 48, an Höhe von 9 mm auf 6 mm

abgenommen hat. Der Blutdruck sank von 95 mm auf 33 mm Hg. Da bereits starke Vaguspulse einsetzten als Zeichen einer CO_2-Anhäufung im Blut, denn nach künstlicher Beatmung stieg die Zahl der Pulse gleich wieder auf die Norm an, wurde künstlich respiriert. Die künstliche Respiration wurde nach 6 Minuten unterbrochen, trotzdem die natürliche Atmung nicht wieder einsetzte; zugleich aber begann die intravenöse Darreichung von Calciumchlorid, die so gewählt wurde, dass ca. 1,4 ccm in 1 Minute einflossen.

Schon nach Einlauf von 0,3 ccm einer $^1/_2$ n $CaCl_2$-Lösung setzte die natürliche Atmung wieder ein, erreichte nach 40 Sekunden die normale Höhe, stieg nach weiteren 10 Sekunden fast um das doppelte an. Entsprechend der Zunahme der Intensität der einzelnen Atemzüge stieg auch allmählich die Frequenz, die in 3 Minuten die Norm erreichte. Nach Darreichung von insgesamt 10,2 ccm $^1/_2$ n $CaCl_2$ während 7 Minuten hatte sich auch der Blutdruck von 31 auf 61 mm Hg gehoben und stieg dann nach kurzem Absinken in weiteren 30 Minuten zur Norm an. Atmung und Blutdruck hielten sich in der Folge annähernd normal, so dass der Versuch nach $2^1/_2$ Stunden abgebrochen wurde.

Versuch 2.

Kaninchen, 2560 g, erhielt 17,2 ccm $^1/_2$ n FNa = 0,19 g.

10. I. 10.

Zeit	Atmungs-frequenz	Atmungs-grösse in mm	Puls in 1 Minute	Druck in mm Hg	
3 h 37'	145	7	254	93	
39'	145	7	253	88	Beginn des Einlaufes von 17,2 ccm $^1/_4$ n FNa-Lösung = 0,16 g.
40'	145	8	253	108	
41'	125	7	253	—	
44	78	7	264	98	
47'	66	4	240	105	
49'	48	2	228	100	
50	42	1	156	116	Beginn der künstlichen Respiration.
58	—	0	—	62	
58'	—	—	223	88	
4 h 00	—	—	215	88	
10'	—	—	208	75	
19	—	—	173	56	Bei $^1/_2$'licher Respirationsunterbrechung. Ansteigen des Blutdrucks bis auf 105.
22'	—	—	168	50	Schluss des FNa Einlaufs.
27'	—	—	168	37	Beginn des Einlaufes von 18,2 ccm $^1/_4$ n $CaCl_2$-Lösung.
35'	—	—	210	42	
48'	—	—	210	52	Schluss des $CaCl_2$-Einlaufes.
5 h 10'	—	—	212	63	
16'	72	2,5	216	63	Abbrechen der künstlichen Respiration, da natürliche Atmung ausreichend.
40'	72	3	210	76	
51'	72	3,5	207	72	
53'	96	4	206	72	
55'	100	4	205	71	
6 h 10'	126	4	200	68	
16'	126	4	204	73	

Der Versuch ist im wesentlichen eine Bestätigung des vorhergehenden.

Versuch 3.

Kaninchen, 3450 g, erhielt 12,6c cm ½ FNa = 0,25 g.

20. I. 10.

Zeit	Atmungsfrequenz	Atmungsgrösse in mm	Pulsfrequz. in 1 Min.	Druck in mm Hg	
4 h 30′	66	23	264	93	Beginn des Einlaufes von 12,6 ccm ½ FNa-Lösung = 0,25 g.
33′	66	26	222	100	
34′	90	44	240	91	
35′	84	44	246	81	
36′	84	42	246	71	
38′	78	42	240	67	Schluss desselben.
42′	84	42	210	33	
44′	78	40	192	31	
47′	84	41	198	32	
48′	—	—	—	49	Respirationsunterbrechung durch ½ Minute.
50′	84	34	204	27	
51′	—	—	—	—	Beginn des Einlaufs von 12,8 ccm ½ $CaCl_2$-Lösung.
52	84	38	204	30	
54′	72	35	210	31	
57	72	35	222	43	
5 h 00	—	—	222	47	Gehäufte Krampfanfälle.
01′	—	—	228	—	
03′	—	—	228	67	
10′	72	33	204	77	
12	—	—	—	—	Bei einer Konvulsion steigt der Druck bis auf 102 mm Hg.
16′	72	32	216	83	
25′	72	32	204	85	
46′	78	15	204	51	Nochmalige Gabe von 4 ccm ½ n $CaCl_2$.
47	90	25—30	210	72	
48′	90	22—30	210	75	
50	84	22—30	204	69	
53	90	10—14	192	53	Abermalige Gabe von 3 ccm ½ n $CaCl_2$.
54′	90	20—23	192	67	
6 h 00	96	16	186	69	

Dieser Versuch zeigt insoferne von den beiden anderen eine Verschiedenheit als bei ihm die lähmende Wirkung des Fluor-

natriums auf das vasomotorische Zentrum in den Vordergrund tritt, während das Atemzentrum weniger geschädigt wurde. Es ist deshalb hier besonders an der Blutdrucksteigerung die rasch einsetzende Wirkung des Chlorcalciums zu sehen. Nach der Injektion von 12,8 ccm $^1/_2$ n FNa-Lösung stieg der Druck im Laufe von 25 Minuten von 27 mm Hg auf 85 mm Hg. Allmählich trat ein geringes Absinken desselben ein; eine erneute Gabe von 4, dann von 3 ccm $^1/_2$ n $CaCl_2$ verursachte Anstieg des Blutdrucks und Zunahme der Atmungsintensität.

Ueberblicken wir die angeführten Versuche im ganzen, so lassen sich gewissermassen zwei Stadien in der Chlorcalciumwirkung unterscheiden. Schon kleinste Mengen von Calciumchlorid steigern Atemfrequenz und Atemintensität erheblich, und zwar Mengen, die durchaus nicht denen des vorher gegebenen Fluornatriums entsprechen. Dass diese Wirkung nicht in Zusammenhang zu bringen ist mit dem Ca-Ersatz in den geschädigten Geweben, ersieht man einmal daraus, dass der Blutdruck sich zwar etwas hebt, aber lange nicht mit der Intensität wie die Atmung. Das Ansteigen des Blutdruckes bis nahe zur Norm tritt erst ein, wenn nahezu die Menge von Calciumchlorid einverleibt ist, die dem anfänglich gegebenen Fluornatrium entspricht. Das geschilderte erste Stadium ist ferner schon zu beobachten, wenn kaum ein Kreislauf vollendet ist.

Es drängt sich die Vermutung auf, dass das Calciumchlorid eine direkte erregende Wirkung auf das Atemzentrum auszuüben imstande ist.

Die folgenden Versuche sollen darüber Aufschluss geben.

War unsere Vermutung richtig, so musste auch dann, wenn die Atmung durch andere Gifte beeinträchtigt war, die Chlorcalciumwirkung in Erscheinung treten. Als Atmungsgifte wurden Chloralhydrat und Morphin verwendet. Liess sich auch bei dieser Vergiftung die Atmung durch Chlorcalicum beeinflussen, so ergab sich die weitere Frage, ob nicht etwa bei der meist verwendeten 2,73 prozentigen $CaCl_2$-Lösung die Ursache der Erscheinung die sog. Salzwirkung sei. In diesem Falle müssten auch andere Salze in dieser Konzentration jene Wirkung haben.

Von drei Versuchen sei folgender ausführlicher angeführt:

Ein Kaninchen erhielt 0,7 g Chloralhydrat pro Kilogramm Körpergewicht in 10% Lösung subkutan. Daraufhin stellten sich binnen 1 bis $1^1/_4$ Stunden allmählich schwere Vergiftungserscheinungen ein, die sich vor allem in einer beträchtlichen Verschlechterung der Atmung, besonders nach Grösse, und einer Blutdrucksenkung, die auch bei halbminutlicher Respirationsunterbrechung bestehen blieb, äußerten.

Nun liessen wir 3 ccm einer 2,93 prozentigen NaCl-Lösung — isomolekular der früher verwendeten 2,73 prozentigen $CaCl_2$-Lösung —

binnen 20 Sekunden in die Vena jugularis einfliessen, um die bereits besprochene eventuelle Salzwirkung nachzuweisen. Doch blieb jegliche Wirkung innerhalb der nächsten 10 Minuten auf Atmung und Zirkulation aus.

Als die Vergiftung soweit fortgeschritten war, dass die Atmung unzureichend und nicht mehr registrierbar war und der Blutdruck nur noch 23 mm Hg betrug, wurde 0,91 prozentiges $CaCl_2$ in kleinen Dosen (meist 3 ccm) intravenös gegeben. Die Schnelligkeit des Einlaufes betrug ca. 1 Minute für 3 ccm. Schon nach 20 Sekunden wurde die Atmung wieder registrierbar. In den beiden anderen Versuchen, in denen nicht bis zu ihrem Aufhören gewartet wurde, stieg die Atemgrösse um ein Beträchtliches.

Diese Wirkung hielt aber, allmählich nachlassend, in keinem Falle länger als ca. 5 Minuten an. Sie konnte für kurze Zeit auf einer gewissen Höhe gehalten werden, wenn im Anschluss an die erste Gabe geringe Mengen von $CaCl_2$ langsam nachgegeben wurden.

Nach Vagusdurchschneidung trat die Wirkung ebenso wie vorhin ein, als Zeichen dafür, dass eine reflektorische Wirkung von den Vagusendigungen aus hiebei keine Rolle spielte.

Es macht so den Eindruck, dass das Calciumchlorid auf das Atemzentrum als solches wirkt. Das rasche Abklingen der Wirkung wäre mit seiner raschen Verteilung im Körper

oder Ueberführung in unlösliche Salze zu erklären.

Um einen Vergleich der Chlorcalciumwirkung auf das Atemzentrum mit ebenfalls dieses Zentrum erregenden Stoffen zu bekommen, wurde gegen Schluss des Versuches beim gleichen Tier Coffeïn (11 ccm einer 2,5prozentigen Coff. natr. benz.-Lösung = 0,125 Coffeïn) intravenös gegeben. Nach Abklingen der Coffeïnwirkung wurde nochmals Calciumchlorid verabreicht. Im Prinzip war die Wirkung bei beiden Stoffen die gleiche; nur war der Effekt auf die Atmung beim Calciumchlorid noch viel augenfälliger. Nach der Dauer der Einwirkung zeigten Coffeïn und $CaCl_2$ keine wesentlichen Unterschiede.

Beleg.

Versuch 4. Kaninchen, 3600 g.

4. II. 10.

Zeit	Atmungsfrequenz	Atmungsgrösse	Puls in 1 Minute	Druck	
4 h 05	—	—	—	—	27,2 ccm 10%iges Chloralhydrat subkutan.
10	72	18	222	107	
25	48	18	210	65	
50	54	11	222	29	
53	—	—	228	30	½ minutliche Respirationsunterbrechung.
5 h 15	48	8	186	21	3 ccm 2,93%ige NaCl-Lösung.
15 20′′	48	9	180	21	
16 30′′	48	6,5	210	21	
16 56′′	48	6,5	210	23	Natürliche Atmung nicht mehr aufschreibbar; künstliche Respiration.
17	—	—	—	—	
21	—	—	—	—	4 ccm 0,91%ige $CaCl_2$-Lösung.

Zeit	Atmungsfrequenz	Atmungsgrösse	Puls in 1 Minute	Druck	
5 h 22	48	6	204	23	
27′17″	42	4	162	21	3 ccm $CaCl_2$.
27′37″	54	15	216	23	
30	36	4	162	20	Natürliche Atmung kaum mehr aufschreibbar; künstliche Respiration.
32	—	—	—	—	
33	—	—	—	—	Durchschneidung der beiden Vagi.
33 40′	—	—	—	—	3 ccm $CaCl_2$.
34 20′	30	23	189	23	
39	30	4	186	21	Natürliche Atmung kaum mehr aufschreibbar; künstliche Respiration.
45′	—	—	—	—	
47′30″	24	5	198	17	0,125 Coffeïn.
49	30	7	228	18	
51	24	5	216	18	Künstliche Respiration.
6 h 00	—	—	—	—	3 ccm $CaCl_2$.
01′56″	24	25	126	19	
05	30	7	174	20	
08	30	10	198	18	7 ccm $CaCl_2$ fortlaufend.
13	30	9	198	19	
15	30	2,5	200	18	
19′30″	—	—	—	—	1,5 g Campfer.
21′00″	24	12	150	17	Abbrechen des Versuches.

Geradeso wie das Chlorcalcium auf ein durch Chloralhydrat geschädigtes Atemzentrum seine Wirkung ausübte, zeigte es auch bei Tieren, die mit Morphin vergiftet waren, seinen Einfluss. Dabei machte es nach unseren Versuchen den Eindruck, als ob sich dieser erst beim schwervergifteten Tiere zeige.

Versuch 5: Ein Kaninchen von 3500 g erhielt 4 Uhr 45 Min. 1 ccm 0,75 prozentiger Morphinlösung intravenös, 5 Uhr 6 Min. 5 ccm derselben Lösung subkutan. Als 5 Uhr 25 Minuten die Atemfrequenz von 90 auf 18 gesunken war, erhielt das Tier 3 ccm einer 0,91 pro-

zentigen Lösung von Chlorcalcium. Es trat nur eine geringe, bald wieder nachlassende Blutdrucksteigerung ein (15 mm Hg), während kurz darauf 0,08 Kampher intravenös dessen typische Wirkung entfaltete: Die Atemfrequenz stieg von 18 auf 60 bei steigender Atemgrösse, der Blutdruck von 73 auf 108 mm Hg. Erst als nochmals 5 ccm Morphinlösung subkutan verabreicht waren und die Atemfrequenz wieder auf 18 gesunken war, trat nach 3 ccm $CaCl_2$ neben geringer Blutdrucksteigerung die kräftige Einwirkung auf das Atemzentrum ein. In einer Frequenzsteigerung von 18 auf 60 Atemzüge in der Minute fand sie ihren Ausdruck. Allmählich wurde die Atmung wieder langsamer trotz erneuter Chlorcalciumgaben und war nach einer halben Stunde wieder auf 18 Atemzüge gesunken.

In einem weiteren Versuche (6), dessen Ergebnisse am Schlusse in Kurve II graphisch dargestellt sind, findet sich ebenfalls die frequenzsteigernde Wirkung des Chlorcalciums auf das Atemzentrum wieder. Nur ist sie hier von kürzerer Dauer, da kein Chlorcalcium nachgegeben wurde.

Anmerkung:

Ebensowenig wie v. Tappeiner und Hugo Schulz hatten wir konstante Sektionsbefunde bei fluornatriumvergifteten Tieren. In drei Fällen, in denen Durchfälle vorausgegangen waren, fand sich neben venöser Hyperämie der Bauchorgane eine starke Entzündung des Duodenums mit flächenhaften Blutungen. Aehnliche Befunde hatten wir auch bei solchen Tieren, die nach Fluornatrium noch Chlorcalcium erhalten hatten. Es gelang aber wegen der wechselnden Befunde nicht festzustellen, wie weit das Chlorcalcium an den genannten pathologischen Veränderungen beteiligt war.

Ergebnisse.

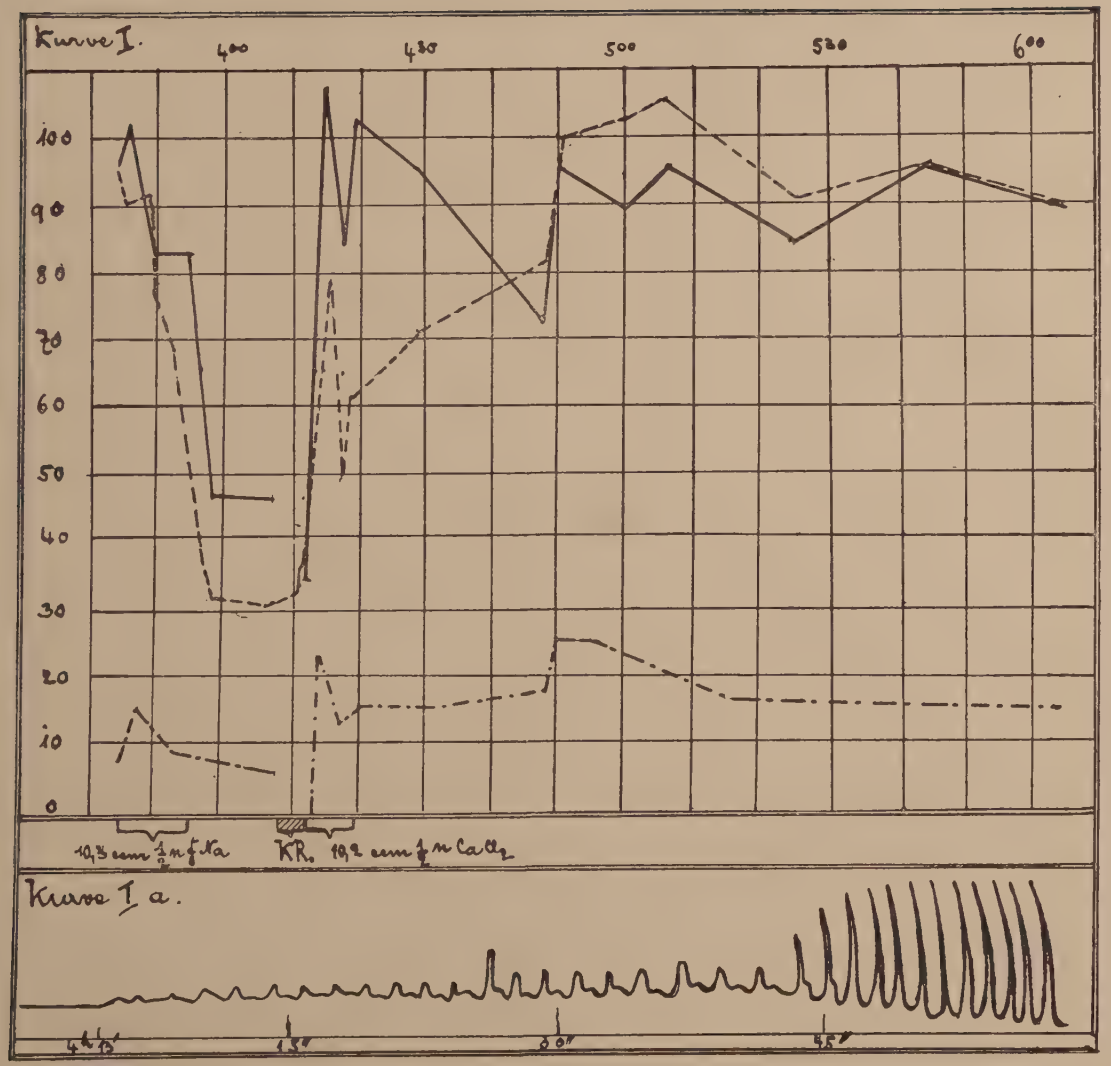
Nach unseren Versuchen beruht die Giftwirkung des Fluornatriums auf Kalkentziehung aus den Geweben; denn durch Chlorcalcium kann eine Besserung, ja sogar eine Aufhebung der Fluornatriumvergiftung herbeigeführt werden. Diese Wirkung des Chlorcalciums tritt erst zutage, wenn es in Mengen verabreicht wird, die etwa der einverleibten Giftdosis des Fluornatrium entsprechen. Mit der Darreichung des Chlorcalciums wurde den kalkverarmten Geweben der lebenswichtige Bestandteil und damit ihre Funktionsfähigkeit zurückgegeben.

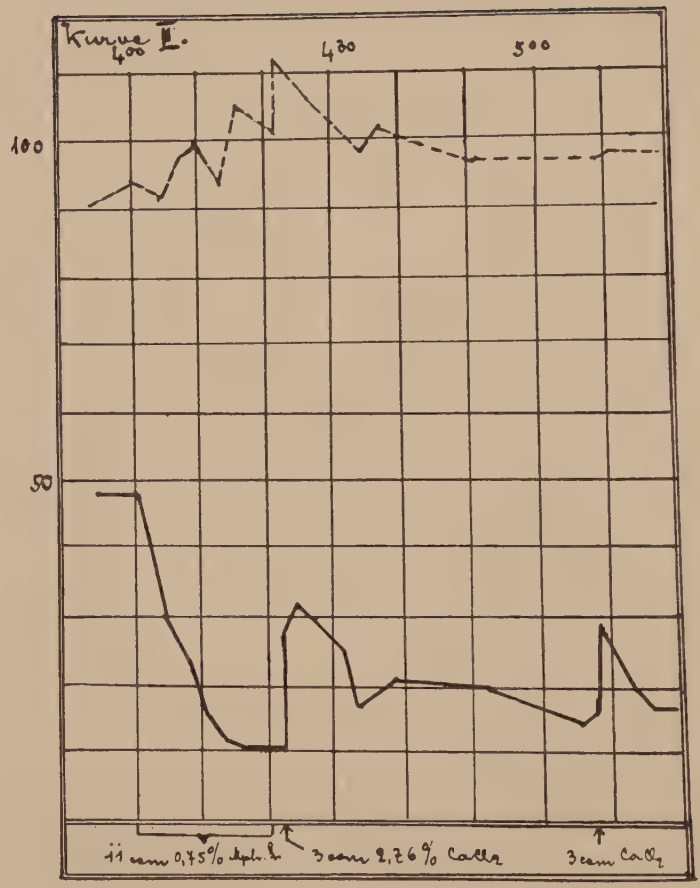
In ganz geringen Mengen (ca. 2—6 ccm einer 0,91 prozentigen Lösung bei einem Kaninchen) zeigt das Chlorcalcium eine rasch einsetzende, vorübergehende, erregende Wirkung auf das durch Fluornatrium geschädigte Atemzentrum.

Diese vorübergehende erregende Wirkung kleiner Mengen des Chlorcalciums auf das Atemzentrum findet sich auch bei Chlorhydrat- und Morphinvergiftung wieder; durch Fortgeben geringer Chlorcalciumdosen kann diese Wirkung für einige Zeit ($^1/_4$—$^1/_2$ Stunde) auf einer gewissen Höhe gehalten werden.

Soweit es die Atmung betrifft, ist die Chlorcalciumwirkung der entsprechenden Coffeïn- und Kampherwirkung ähnlich.

Es ist mir zum Schlusse eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. v. Tappeiner für die gütige Ueberlassung des Themas und die Anleitung bei der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Auch Herrn Professor Dr. Jodlbauer, der mit stetem Interesse die Arbeit verfolgte und mit Rat und Tat zur Seite stand, bin ich zu großem Dank verpflichtet.





——— Atmungsfrequenz.
– – – – – Blutdruck.
—·—·—·— Atmungstiefe.

Zur Erklärung der Tafeln

ist zu bemerken, dass die Zahlen der Ordinate für den Blutdruck die Höhe der gehobenen Quecksilbersäule in mm, für die Atemfrequenz die Anzahl der Atemzüge in der Minute, für die Grösse der einzelnen Atemzüge die Höhe des Hebelausschlags der Mareyschen Trommel in mm bedeuten; die Zahlen der Abszisse geben die Zeiten an.

Kurve I ist die graphische Darstellung der Ergebnisse des Versuches I. K.R. bedeutet künstliche Atmung.

„ Ia ist ein Ausschnitt aus der am Kymographium aufgenommenen Atmungskurve desselben Versuches (I) in Originalgrösse und zwar zeigt sie die Wirkung von $CaCl_2$ nach völligem Erlöschen der Atmung durch FNa.

„ II ist die graphische Darstellung der Ergebnisse von Versuch VI. Das Kaninchen (2800 g schwer) erhielt 11 ccm einer 0,75%igen Lösung von Morphium hydrochloricum intravenös. Die Atemfrequenz fiel von 48 auf 10 pro Minute. Nach 3 ccm 2,76% $CaCl_2$ stieg sie sofort auf 32 an, fiel aber allmählich wieder ab. Nach einer neuen Injektion derselben Menge von $CaCl_2$ wiederholte sich die Erscheinung.

Literatur.

1. v. Tappeiner, Archiv für exp. Pathologie u. Pharm. Bd. 25, p. 20 f. Bd. 27, p. 108 f.
2. Koch Rob., Archiv für exp. Pathologie u. Pharm. Bd. 14, p. 153 f.
3. Januschke F., Archiv für exp. Pathologie u. Pharm. Bd. 61, p. 364,
4. Dixon W. E., Manual of Pharmakology.
5. Hume, Husemans Toxikologie, p. 729.
6. Friedental, Engelmanns Archiv für Physiologie. 1901, p. 145 f.
7. Binet, Frankes Arzneimittelsynthese. 1901, p. 6.
8. Kunkel, Toxikologie. 1901, p. 109.
9. Schulz Hugo, Archiv für exp. Pathologie u. Pharm. 25. 326.

Lebenslauf.

Als Sohn des Herrn Ernst Schlick und seiner Frau, geb. Rinck, wurde ich am 22. Januar 1885 in Coburg geboren. Durch vier Jahre besuchte ich die dortige Bürgerschule. Meine Gymnasialzeit verbrachte ich an den humanistischen Gymnasien von München (Max-Gymnasium), Aschaffenburg und Kaiserslautern, wo ich im Juli 1904 das Reifezeugnis erhielt. Ich widmete mich dem Studium der Medizin in München und Jena bis zum Tentamen physicum, ging auf ein Semester nach Berlin, um dann nach München zurückzukehren, wo ich im April 1910 die ärztliche Prüfung bestand.

ADOLF SCHLICK.